

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 10-108857
 (43)Date of publication of application : 28.04.1998

(51)Int.Cl. A61B 5/14

(21)Application number : 08-264057

(71)Applicant : HITACHI LTD

(22)Date of filing : 04.10.1996

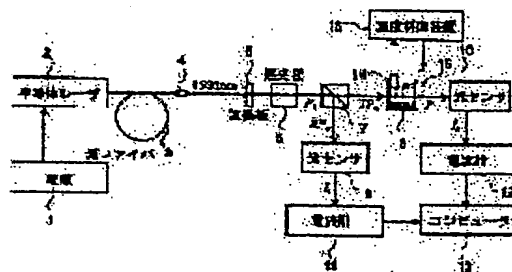
(72)Inventor : SONEHARA TSUYOSHI
 MIYAHARA YUJI
 KAN MASAO

(54) BIOCHEMICAL MEASURING DEVICE

(57)Abstract

PROBLEM TO BE SOLVED: To enable measurement of the concentration of light absorbing substances such as in-blood glucose in living organisms by splitting into two the light beam emitted from an optical fiber with a beam splitter, detecting one light beam with a first light sensor, the other with a second light sensor, and taking the ratio between the two detected outputs, thereby increasing the measurement accuracy of light reduction rate.

SOLUTION: A light beam from a semiconductor laser light source 2 for optical communication is introduced directly into an optical fiber 3, converted into a parallel light flux traveling through the air by a lens, passed through a half-wavelength plate 5 and a polarizing plate 6 to make the polarization plane constant, and split with a beam splitter 7 into a reflected beam and a transmitted beam. The polarization plane is set with the wavelength plate 5 to maximize reflected beam. The reflected beam is directly detected with a first light sensor 9 while the transmitted beam is made to irradiate a sample 8, and the beam passing through the sample is detected with a second light sensor 10. The ratio of output current from the second light sensor 10 is measured with a computer 13.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-108857

(43) 公開日 平成10年(1998) 4月28日

(51) Int.Cl.⁶

A 6 1 B 5/14

識別記号

3 1 0

F I

A 6 1 B 5/14

3 1 0

審査請求 未請求 請求項の数 7 O L (全 7 頁)

(21) 出願番号 特願平8-264057

(22) 出願日 平成 8 年(1996)10月 4 日

(71) 出願人 000005108

株式会社日立製作所

東京都千代田区神田駿河台四丁目 6 番地

(72) 発明者 曾根原 剛志

東京都国分寺市東恋ヶ窪一丁目280番地

株式会社日立製作所中央研究所内

(72) 発明者 宮原 裕二

東京都国分寺市東恋ヶ窪一丁目280番地

株式会社日立製作所中央研究所内

(72) 発明者 管 正男

東京都国分寺市東恋ヶ窪一丁目280番地

株式会社日立製作所中央研究所内

(74) 代理人 弁理士 小川 勝男

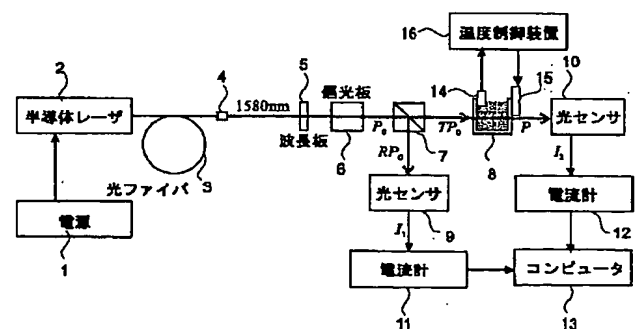
(54) 【発明の名称】 生化学計測装置

(57) 【要約】

【課題】 光ファイバを利用し、測定部位への装着が容易で、血中グルコース濃度等も測定できる高精度な吸光度測定による生化学計測装置を提供する。

【解決手段】 光ファイバ3から射出された光を偏光板6を通したうえでビームスプリッタ7で2分割し、一方を参照光として光センサ9で検出し、他方を試料に照射してその透過光を光センサ10で検出し、光センサ9、10の出力の比をとる。

図1



【特許請求の範囲】

【請求項1】光源から放射された光を試料に照射し、上記試料を透過した光を検出して上記試料の減光度を求め、上記試料中の吸光物質濃度を計測する装置において、少なくとも一個の光ファイバと、上記光ファイバから射出された光を透過させる偏光子と、上記偏光子を透過した光を2光束に分波する手段と、上記2光束の一方を上記試料に照射する手段と、上記2光束の他の一方を検出する光センサと、上記試料を透過した光を検出する光センサを有することを特徴とする生化学計測装置。

【請求項2】光源から放射された光を生体に照射し、上記生体を透過、拡散した光を検出して上記生体の減光度を求め、上記生体中の吸光物質濃度を計測する装置において、少なくとも一個の上記光源の光を導入する光ファイバと、上記光ファイバを伝搬した光を自由空間中の単一光束に成形して射出するレンズと、上記光ファイバから射出された上記光束の偏光面を制御する手段と、上記光束を透過させる偏光子と、上記偏光子を透過した光束を2光束に分波するビームスプリッタと、上記2光束の一方を上記生体に照射する手段と、上記2光束の他の一方を直接検出する光センサと、上記生体を透過、拡散した光を検出する光センサとを有することを特徴とする生化学計測装置。

【請求項3】光源から放射された光を生体に照射し、試料を透過、拡散した光を検出して上記生体の減光度を求め、上記生体中の吸光物質濃度を計測する装置において、少なくとも一個の上記光源の光を導入する光ファイバと、上記光ファイバを伝搬した光を自由空間中の単一光束に成形して射出するレンズと、上記光ファイバから射出された上記光束の偏光面を制御する手段と、上記光束を透過させる偏光子と、上記偏光子を透過した光束を透過光と反射光の2光束に分波するビームスプリッタと、上記2光束の一方を上記生体に照射する手段と、上記生体を透過、拡散した光を検出する第一の光センサと、上記2光束のもう一方を直接検出する第二の光センサと、上記レンズと上記偏光子と上記ビームスプリッタと、上記生体の温度を測定する温度センサと、上記光センサと上記試料の相対的な空間的配置を固定する手段を有し、上記偏光子の透過光の偏光ベクトルの向きが上記偏光ビームスプリッタの透過光と反射光の両方に対して垂直であるかまたは偏光面が上記偏光ビームスプリッタの透過光と反射光で張られる平面上にあるように上記偏光子を設置し、上記第一の光検出器の出力電流と上記第二の光センサの出力電流の比の対数と上記温度センサで測定された上記生体の温度の一次式から上記生体中の吸光物質濃度を求めることを特徴とする生化学計測装置。

【請求項4】請求項1、2または3に記載の光源に波長700nmから波長2500nmの近赤外光を出力する光源を用いる生化学計測装置。

【請求項5】請求項1、2または3に記載の上記光源の少なくとも一つに波長1000nmから波長1800nmの、好ましくは波長1550nmから1750nmの近赤外光を出力する半導体レーザまたは発光ダイオードを用い、光センサの少なくとも一つにゲルマニウムフォトダイオードまたはインジウム・ガリウム・砒素フォトダイオードを用いる生化学計測装置。

【請求項6】請求項2または3に記載のビームスプリッタで分波された光の一方を上記生体の耳朵の一方の側に照射し、上記耳朵の光を照射した面の反対側の表面上にあるいはごく表面近傍に光センサを設ける生化学計測装置。

【請求項7】請求項2または3に記載の上記ビームスプリッタで分波された光の一方を前記生体の耳朵の一方の側に照射し、上記耳朵の光を照射した面の反対側の表面に密着あるいはごく表面近傍に光センサを設け、上記耳朵を挟む2枚の板と、板のどちらか一つにだけ固定された、2枚の板についてあわせて少なくとも三つのスペーサと、上記スペーサの長さを調節する手段と上記2枚の板を結び複数本のばね機構を備え、上記光ファイバと上記光検出器を上記板に固定する生化学計測装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は光学的手段により体内の生化学成分濃度、特に血中グルコース濃度を計測する医療用生化学計測装置に関する。

【0002】

【従来の技術】近赤外分光法を利用する、生体中のグルコース濃度の無侵襲計測がアプライドスペクトロスコピー第47/7巻、1993年、第875頁から第881頁（Applied Spectroscopy, Vol. 47, No. 7, pp. 875-881）に記載されている。本技術では光ファイバのインターフェイスが装着された近赤外分光装置を用いて測定対象者の唇からの近赤外拡散反射スペクトルを測定し、同時に測定対象者の血中グルコース濃度の従来法による測定を行い、得られた近赤外スペクトルと血中グルコース濃度の測定値をもとに部分最小自乗（PLS）多変量解析法を用いて検量式を作成している。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】原理的には広い波長範囲でスペクトルを求めなくてもグルコースに固有の吸収波長を適切に選んで、レーザを光源として減光度を測定することによりランベルト・ベールの法則によりグルコースの定量が可能である。減光度Aは試料への入射光のパワー P_i と透過光の強度 P_t を用いて、数1と表される。

【0004】

【数1】

$$A = \log(P_i / P_t) \quad \cdots \text{(数1)}$$

【0005】減光度Aと試料中の吸光物質濃度cとはラ

ンベルト・ベールの法則によって結びつけられる。実際には P_i と P_t を同時に測定することはできない。一般的には P_i を一定だと見なして P_t だけを測定する。しかし、近赤外の領域におけるグルコースの吸収は非常に小さい。例えば、光路長10mmのセルにグルコース水溶液を入れてグルコースの近赤外における吸収ピーク波長である1580nmの光を照射して P_t を測定したとき、 P_i が完全に一定とした時のグルコース濃度50mg/dlの変化に対応する P_t の変化はわずか0.2%でしかない。 P_i そのものの揺らぎをこの0.2%より十分小さい値に押さえない限り、この変化を検出することはできない。そのように高度に光源を安定化することは不可能ではないが難しい。より簡単な解決策として、光

$$A = \log(I_1 / I_2) + \log(R / T) + \text{Const.} \quad \dots (数2)$$

【0007】R、Tはそれぞれビームスプリッタの反射率と透過率である。光学系の位置安定度がよければ、R/Tの変動は0.01%程度に押さえられるから、この方法によれば減光度の0.1%の相対的変化を検出することも必ずしも困難ではない。

【0008】しかし生体を無侵襲的に測定しようとするような場合、適当な測定部位に光源を設置することは現実的でないことが多く、また、自由空間を伝搬する光線を生命活動を維持する生体の一定の部位に長時間にわたって安定に精度よく照射することは不可能に近い。そのため、多くの場合、生体を無侵襲で測定する場合は、従来技術のように光源から光ファイバを介して、光ファイバの出射側を生体に固定して生体に光を照射している。光ファイバと光源のカップリングは不安定なので生体に照射した光の強度を正確にモニタするにはファイバから光が射出された後に、ビームスプリッタなどで光を分割し、一方を試料を通さず参照光直接に計測することが望ましい。しかし、光ファイバから射出される光の偏光面はごくわずかなファイバのゆれなどで大きく変動し、ビームスプリッタに代表される分波素子は反射率・透過率が偏光面に依存する。したがって偏光面が揺らぐと参照光と照射光の強度比が変化してしまい、照射光強度の正確なモニタができなくなってしまう。

【0009】従来技術では波長1.1μmから1.8μmの範囲における近赤外拡散反射スペクトルを測定したうえで多変量解析を利用している。照射光強度や偏光面が変動するよりも速く多波長の減光度スペクトルを測定すれば照射光強度の変動等はスペクトルにおけるベースライン変動の形で現れ、グルコース濃度変化による減光度スペクトルの変化とは異なるため、グルコース濃度変動に関する情報をスペクトル形から抽出することができ。しかしこのように波長一点における測定精度が不十分であると、多くの波長における測定という代償が必要であるばかりか、たまたま波長走査中にファイバや光源の変動などが生じた場合、誤った測定結果を生む。

【0010】本発明は光ファイバを利用した減光度測定

源から射出された光の一部をビームスプリッタなどで二つに分け、一方を試料に照射してその透過光(信号光)を測定し、もう一方は参照光として直接に単にその強度だけを測定して、信号光強度と参照光強度の比を取る構成、いわゆる2光束の吸収測定系を使用することがよく行われる。ビームスプリッタの反射光を参照光とし、光電変換型の光センサを用い、参照光を検出した光センサの出力電流を I_1 、信号光を検出した光センサの出力電流を I_2 とすれば、数2となり、 P_i の変動は結果に現れなくなる。

【0006】

【数2】

において、減光度の測定を高精度化し、より少ない波長で高精度かつ信頼性が高い血中グルコース等の生体中における吸光物質濃度の測定ができ、なおかつ小型化・軽量化・低価格化が可能な無侵襲生化学計測装置を提供することを目的とする。

【0011】

【課題を解決するための手段】光ファイバから射出された光を偏光板を通したうえでビームスプリッタで2分割し、一方を参照光として第一の光センサで検出し、他方を試料に照射してその透過光を第二の光センサで検出し、第一と第二の光センサの出力の比を取る。

【0012】

【発明の実施の形態】本発明の第一の実施例のブロック図を図1に示す。図1で、1は電源、2は光源、3は光ファイバ、4はレンズ、5は波長板、6は偏光板、7はビームスプリッタ、8は試料、9、10は光センサ、11、12は電流計、13はコンピュータ、14は温度センサ、15は電子クーラ、16は温度制御装置である。本実施例では水溶液試料中のグルコース濃度の測定が目的であり、光源2として近赤外におけるグルコースの吸収ピークの一つである波長1580nmの準単色光を出力する光通信用半導体レーザを電源1で駆動して使用した。

【0013】光源2を出た光は光ファイバ3に直接導入され、レンズ4で空間中を伝搬する並行光束に変換され、1/2波長板5と偏光板6を透過させて偏光面を一定にしたうえでビームスプリッタ7で反射光と透過光に分割される。測定を開始するときは波長板5によって反射光が最大となるように偏光面を設定する。反射光は直接第一の光センサ9で検出され、透過光は試料8に照射され、その透過光が第二の光センサ9で検出される。光センサ9、10は波長1580nmで分光感度0.94A/WのInGaAsフォトダイオードである。温度センサ14は試料の温度を図るためのサーミスタで、15~40度の範囲で10mK刻みで抵抗-温度特性の校正がされている。温度制御装置16は温度センサ14の出力を

もとに電子クーラ15に適当な電流を流し、試料8の温度を $25 \pm 0.02^\circ\text{C}$ に制御している。光センサ8, 9の出力電流はそれぞれ電流計11, 12で測定され、コンピュータ13は電流計11, 12の測定値を取り込んで、光センサ9の出力電流と光センサ10の出力電流の比 $\log(I_1/I_2)$ を測定する。

【0014】本実施例では血中グルコース濃度の無侵襲測定を目的としたためグルコースの吸収波長である1580nmの光源を使用した。他の成分、例えば、アルブミンや尿素、コレステロール等の濃度を測定しようとする場合はそれぞれに固有の近赤外における吸収波長の光を用いればよい。光源はレーザと限らず、ハロゲンランプ等の白色光源を干渉計や回折格子で分光して用いれば、たやすく多波長測定を構成することができる。もし波長 $1\mu\text{m}$ 以下の近赤外光を使用する場合には光センサとしてシリコンフォトダイオードを用いれば実施例と同様に小型かつ安価かつ高感度な測定系を構成することができる。

【0015】偏光板6の消光比は完全ではないから、偏光板6に入射する光の偏光面が変動すると透過光の偏光面も入射光の変動の数%程度は変動してしまう。わずかな変動であっても、ビームスプリッタの(反射率/透過率)の変動を0.01%に押さえようとする場合には無視できない。しかし、偏光板の偏光方向を透過光線と反射光線で張られる平面に対して適当な角度にしておけば偏光方向の変動が1次の微量である時に(反射率/透過率)の変動を2次の微量にすることができる。

【0016】図2に透過光線と反射光線で張られる平面に対する偏光面の角度とビームスプリッタの(反射率/透過率)の関係を示す。この曲線は90度と180度で極大、極小となるので、もともとの角度を90度、あるいは180度にしておけばわずかな偏光面の変動に対する(反射率/透過率)の変動は2次の微量となり、無視できるようになる。本実施例では偏光板6を、透過光の偏光面が透過光線と反射光線で張られる平面に対して直角になるように設置したが、平行になるようにしても明らかに同等の効果を得ることができる。なお、本実施例ではビームスプリッタ7の反射光を参照光としたが、逆に透過光を参照光として反射光を試料8に照射してその透過光を測定しても同一の効果を得られることは同様である。

【0017】本実施例における偏光板の効果調べるため、空気を試料として行った $\log(I_1/I_2)$ の測定の結果を図3と図4に示す。空気の吸収は無視できるので、この測定は装置そのものの安定度、精度を示す。図3は偏光板6を取り外して行った測定の結果であり、ファイバ3のわずかなゆれによって偏光面が変動し、(反射率/透過率)が変動したため、 $\log(I_1/I_2)$ の値が大きく変動している。図4は元通り偏光板6を取り付けて行った測定の結果である。図3に示した測定のととき

同様に光ファイバ3にゆれを加わえたにもかかわらず、 $\log(I_1/I_2)$ の値はほとんど変動していない。平均値に対する標準偏差は0.05%であり、グルコース50mg/dlの変化を検出可能な精度が本実施例によって達成されている。

【0018】既知濃度のグルコース水溶液を試料として本実施例による $\log(I_1/I_2)$ の測定を行った結果を図5に示す。 $\log(I_1/I_2)$ とグルコース濃度 c (mg/dl)は次の数3のような直線的関係を持つことがわかった。

【0019】

【数3】

$$\log(I_1/I_2) = 1.4 \times 10^{-3}c + 3.8986 \quad \dots (\text{数3})$$

【0020】図5における回帰直線を $\log(I_1/I_2)$ の値からグルコース濃度を定量する検量線とした場合、濃度0mg/dlの試料(純水)の繰り返し測定から求めたグルコースの検出限界は3.4mg/dlとなった。

【0021】本発明の第二の実施例のブロック図を図6に示す。本実施例では基本的には第一の実施例と同一の構成を用いるが、本実施例では生体22中のグルコース濃度の測定が目的であり、光源の電源1に交流電流源を用いて一定周波数1kHzで出力光を変調している。また、ファイバ中を伝搬する光に対して偏光面制御をするため光ファイバに応力を与えて偏光面を変化させる偏光面制御装置21を使用した。

【0022】第一の実施例と同様に、測定を開始するときは偏光面制御装置21によって反射光が最大となるように偏光面を設定し、反射光は直接第一の光センサ9で検出され、透過光は生体22に照射され、その透過光が第二の光センサ10で検出される。ここでは生体22をヒトの耳朵とした。温度センサ14は耳朵の温度を図るためのサーミスタで、35~40度の範囲で10mK刻みで抵抗-温度特性の校正がされている。レンズ4, 偏光板6, ビームスプリッタ7, 光センサ9は筐体20に固定され、筐体20は板23に接続されている。

【0023】光センサ10と温度センサ14は板24に固定されている。板23と板24で生体22を挟んで固定し、生体22に対する相対的位置関係の一定性を確保する。光センサ9, 10の出力と温度センサ14の出力はそれぞれ電線25, 26, 27を介して筐体32内の装置に伝達される。電線25, 26, 27は光ファイバ3とともに被覆28によって1本のケーブル束に束ねられている。光センサ9, 10の出力電流はそれぞれ電流増幅器17, 18で電圧信号に変換される。電流増幅器17と18の変換ゲインはそれぞれ、 G_1 , G_2 である。

【0024】電流増幅器17の出力はロックインアンプ19の参照入力に、電流増幅器18の出力信号は信号入力にそれぞれ入力され、電流増幅器17の出力の振幅と

電流増幅器18の出力の振幅との比を測定する。この比は $\log(I_1/I_2) + \log(G1/G2)$ に等しい。 $G1$ 、 $G2$ は既知であるから、測定値から $\log(G1/G2)$ を引けば、 $\log(I_1/I_2)$ の値が求められる。温度センサであるサーミスタ14の抵抗は抵抗計29で測定される。信号処理装置30はロックインアンプから比の値を読みとって $\log(I_1/I_2)$ を求め、抵抗計29からサーミスタの抵抗を読みとってメモリ上に記憶された抵抗-温度校正表に従って生体22の温度 $T(^{\circ}\text{C})$ を求め、これらの測定値とあらかじめ記録された式に基づいて生体22中の血中グルコース濃度を計算し、計算結果を表示パネル31に送る。電源1、光源2、偏光面制御装置21、電流増幅器17、18、ロックインアンプ19、抵抗計29、信号処理装置30、表示パネル31は筐体32に一体化されている。

【0025】図7は本実施例の耳朵装着部分を耳朵の持ち主の斜前方から見た図であり、図8は正面から見た図である。また図9は耳朵装着部分を図2の耳朵の持ち主の背面から見た場合の図である。33、34、35はスペーサ、36、37、38はばねである。板23と24で耳朵を挟み、板同士が並行かつ間隔を一定に保つ機構として3本のスペーサ33、34、35と3本のばね3

$$c = 7.1 \times 10^4 \times (\log(I_1/I_2) - 3.47) + 1.4 \times 10^2 \times (T - 36.5) \quad \dots (\text{数}4)$$

【0028】図10に健常者を対象として糖負荷試験を行った時の、数4を用いた本実施例による血糖値の連続モニタリングの結果を示す。実線は本実施例による無侵襲モニタリングの結果、白抜きの丸は10分おきに採血して従来法で測定した結果である。従来法によって測定された血中グルコース濃度と本実施例による測定結果から数4によって計算されたグルコース濃度との間では相関係数が0.9360という非常に高い相関が得られている。

【0029】また、第一の実施例では光検出を直流で行っていたため、暗室中で測定を行う必要があった。本実施例では光源を変調してロックイン検出をしているため、太陽の光や室内照明の影響がなくなり、通常的环境下で測定が可能となっている。無侵襲であるため人目をばかる必要もなく、測定者は衆人環境での血中グルコース濃度の自己測定が容易にできる。

【0030】

【発明の効果】本発明によれば光源から光を照射する試料まで光ファイバによって光を導いて試料による光の吸収を測定する装置で、従来よりも一桁以上高精度化し、減光度にして0.001以下の変化を検出可能とし、その結果血中グルコース濃度の50mg/dlの変化の検出を達成した。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の第一の実施例の装置構成を示すブロック図。

6、37、38を使用する。スペーサ36、37、38は細目のねじが切られており、板23に開けられたねじ穴を利用して23と24の間隔を調製することが可能になっている。測定対象者の耳朵の厚さをあらかじめノギス、マイクロメータ等で測定しておき、ねじが切られたスペーサ33、34、35の板24から飛び出た部分の長さを耳朵の厚さよりもやや小さい同一の値に調整しておいたうえで、板23と24で耳朵を挟む。ばね36、37、38によって耳朵を押し付けるように板23と24が引っ張られ、耳朵がスペーサの飛び出た長さまで縮んだところでスペーサによって板が押さえられ、固定される。本実施例では測定対象者の耳朵の厚さが4.1mmであったため、スペーサで固定する板と板の間隔を3.9mmに調整した。

【0026】特定の生体を対象として本実施例による $\log(I_1/I_2)$ 、生体温度 T の測定と採血を伴う従来法による血中グルコース濃度 c (mg/dl)の測定を多数回行い、 $\log(I_1/I_2)$ 、生体温度 T を説明変数、 c を目的変数とする線形重回帰分析を行った結果、数4が得られた。

【0027】

【数4】

【図2】本発明の実施例で使用したビームスプリッタの(反射率/透過率)の値の偏光面角度に対する依存性を示す特性図。

【図3】本発明の第一の実施例で試料、偏光板を取り除いた状態で行った $\log(I_1/I_2)$ の測定の結果を示す特性図。

【図4】本発明の第一の実施例で試料だけを取り除いた状態で行った $\log(I_1/I_2)$ の測定の結果を示す特性図。

【図5】本発明の第一の実施例によるグルコース水溶液の測定の結果の特性図。

【図6】本発明の第二の実施例の装置構成を示すブロック図。

【図7】本発明の第二の実施例の生体装着部の斜視図。

【図8】本発明の第二の実施例における耳朵装着部の正面図。

【図9】本発明の第二の実施例における耳朵装着部の背面図。

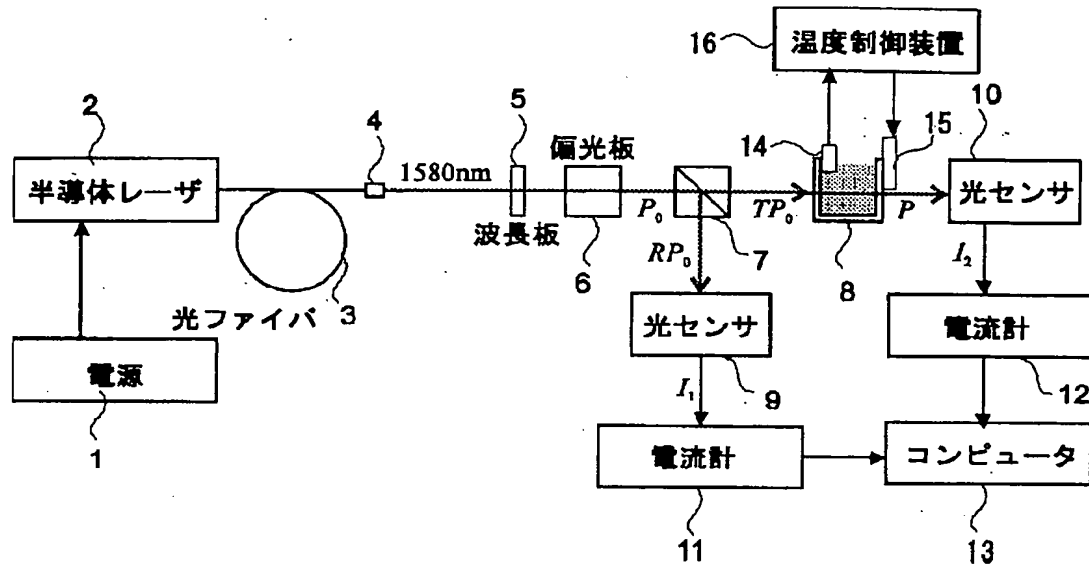
【図10】本発明の第二の実施例による血糖値の連続モニタリングの特性図。

【符号の説明】

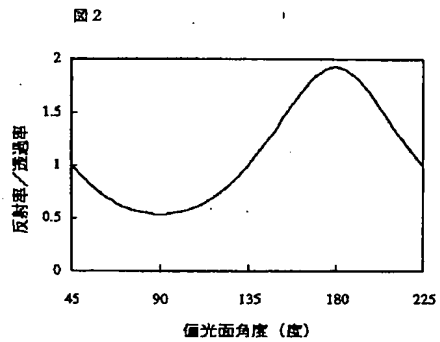
1…電源、2…光源、3…光ファイバ、4…レンズ、5…波長板、6…偏光板、7…ビームスプリッタ、8…試料、9、10…光センサ、11、12…電流計、13…コンピュータ、14…温度センサ、15…電子クーラ、16…温度制御装置。

【図1】

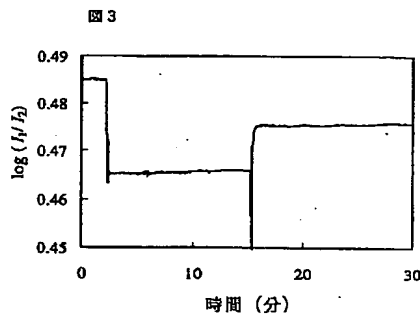
図1



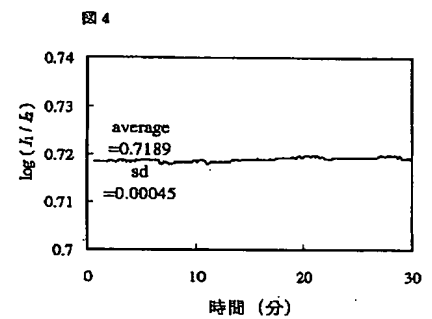
【図2】



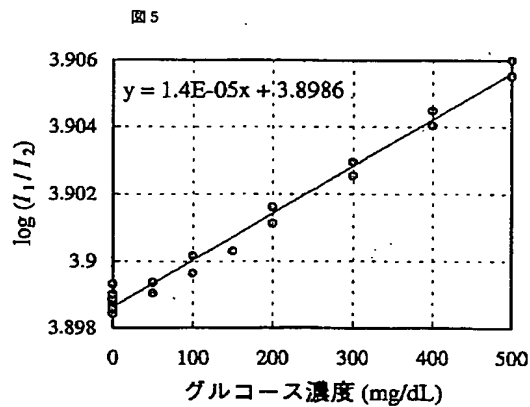
【図3】



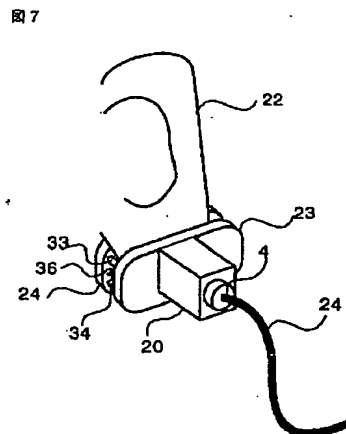
【図4】



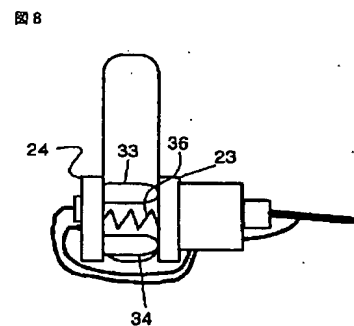
【図5】



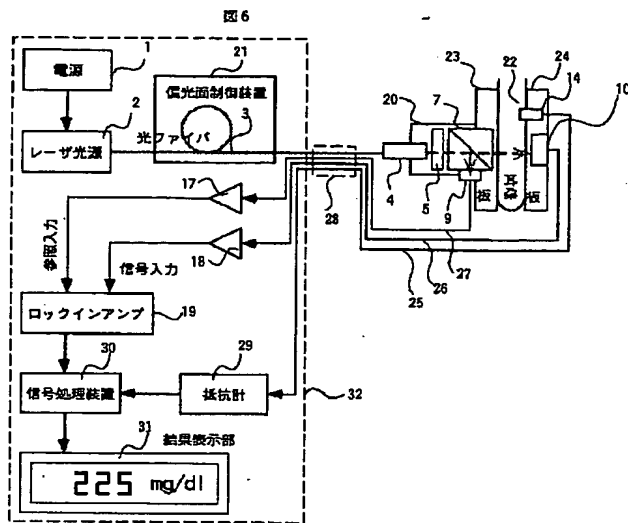
【図7】



【図8】

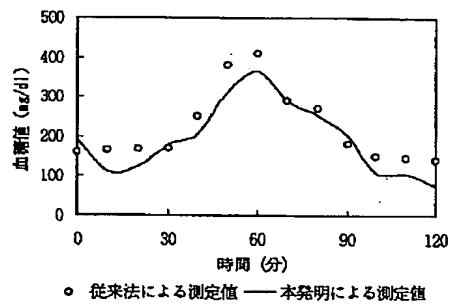


【図6】



【図10】

図10



【図9】

図9

